

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V12190704

Asfyksi og hypoksisk-iskæmisk encefalopati

Ted Carl Kejlberg Andelius¹, Kasper Jacobsen Kyng¹, Christian Heiring² & Tine Brink Henriksen¹

1) Nyfødt Intensiv Afsnit, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

2) Neonatalklinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V12190704

Asfyksi (græsk pulsløs) er defineret i ICD-10 (2016) af World Health Organization (WHO) som en lav apgarscore efter fødslen [1]. Apgarscore er en klinisk score, som indeholder en vurdering af hjerteaktion, hudfarve, respiration, reflekser og muskeltonus, og foretages et, fem og ti minutter efter fødslen. Termen asfyksi ligestilles ofte med iltmangel under fødslen, men da der findes flere årsager til lav apgarscore (f.eks. sepsis og metabolisk eller neuromuskulær sygdom) kan asfyksi og hypoksi ikke anvendes synonymt. Neonatal encefalopati (NE) er en betegnelse for en klinisk tilstand med påvirket neurologisk funktion hos et nyfødt barn manifesteret ved nedsat bevidsthed eller kramper ofte ledsaget af nedsat eller fravær af respiration, muskeltonus og reflekser [2]. Hos et nyfødt barn, der har NE og har været udsat for et perinatalt hypoksisk-iskæmisk insult med respiratorisk og metabolisk acidose, bruges termen hypoksisk-iskæmisk encefalopati (HIE) [3]. Termen HIE bruges kun hos børn, der er født til tiden.

HOVEDBUDSKABER

- Hjerneskade efter iltmangel i forbindelse med fødslen er en tilstand med store konsekvenser for det enkelte barn, familien og samfundet.
- Terapeutisk hypotermi (TH) er i dag standardbehandling, hvor barnet nedkøles til 33,5 °C i tre dage.
- Der er et stort behov for behandlinger, der kan supplere TH. Flere behandlinger har vist lovende resultater i dyreforsøg og bliver nu testet i kliniske studier.

I den vestlige verden er hyppigheden af HIE 1-2 pr. 1.000 børn [4]. I lav- og mellemindkomstlande er hyppigheden op til ti gange højere [5]. HIE er på verdensplan en væsentlig årsag til spædbarnsdød og sygelighed, og reduktion af forekomsten er derfor en del af FN's Verdensmål 2030 [6]. I Global Burden of Disease Study 2017 fra WHO rapporteres den globale sundhedsbyrde af neonatal asfyksi målt i disability-adjusted life years at være af samme grad som diabetes

mellitus type 2 [7].

I denne artikel fokuseres der på patologi, behandling og prognostisering af nyfødte med HIE.

SKADESMEKANISME OG PATOLOGI

Ca. en tredjedel af nyfødte med HIE vil have været eksponeret for et insult i direkte relation til fødslen, f.eks. uterusruptur, afklemning af navlesnoren eller placentaløsning, og omkring to tredjedele vil have været eksponeret for et mindre akut, men længerevarende, eventuelt intermitterende insult i timerne op til eller under fødslen [8].

Den hjerneskade, der opstår efter et signifikant hypoksisk-iskæmisk insult, udvikler sig i timerne, dagene og ugerne efter fødslen [9]. Man har af praktiske grunde inddelt hjerneskaden i flere faser. I den *primære fase* eksponeres hjernevævet for akut hypoksi og/eller iskæmi, hvilket resulterer i celledød med intracellulær Ca^{2+} -ophobning og ødem. Efterfølgende vil en genetablering af vejtrækning og kredsløb i den *latente fase* resultere i reperfusionsskade og oxidativ stress. Parallelt hermed opstår der tiltagende neuroinflammation og mitokondriel dysfunktion, som sammen med aktivering af proapoptotiske signalveje resulterer i sekundær celledød. Dette kaldes den *sekundære fase*, som begynder i timerne efter fødslen. I den sekundære fase ses også tiltagende elektroencefalografiske forandringer som udtryk for neuronal dysfunktion, og i denne periode er der størst risiko for kramper. Dage til uger efter den sekundære fase begynder den *tertiære fase* med remodellering af hjernevævet, gendannelse af synapser og kroniske inflammatoriske forandringer [9]. Ud over cerebral skade har nyfødte med HIE udbredt multiorganpåvirkning med lever- og nyresvigt som den hyppigste organpåvirkning, men også kredsløbsproblemer ses ofte som komplikation [10].

Udviklingen af hjerneskaden er således en dynamisk proces, der udspilles over en længere periode efter fødslen, hvilket i princippet giver mulighed for neuroprotektiv behandling, der kan reducere den totale hjerneskade og forbedre børnenes prognose. Hvis behandlingen skal modvirke en specifik patologisk mekanisme, er det afgørende, at den iværksættes på det rette tidspunkt [11]. Ud over målrettet neuroprotektiv behandling er støttende behandling en hjørnesteen efter et perinatal hypoksisk-iskæmisk insult med stabilisering af vejtrækning og cirkulation, forebyggelse af elektrolytforstyrrelser og hypoglykæmi samt behandling af kramper. Der er på nuværende tidspunkt kun én veletableret neuroprotektiv behandling til børn med HIE, og det er køling.

BEHANDLING AF HYPOKSISK-ISKÆMISK ENCEFALOPATI

Køling, eller terapeutisk hypotermi (TH), er en gammel behandlingsmodalitet. *Napoleons* feltlæge, baron *Dominique Jean Larrey*, noterede blandt andet i sine memoirer, hvordan TH havde en lokal vævsbeskyttende effekt [12]. I forsøg med nyfødte grise og lam kunne man påvise en reduktion af hjerneskade i den sekundære fase efter perinatal iltmangel hos kølebehandlede

dyr [13, 14]. Dette gav anledning til det første kontrollerede safety trial med TH hos nyfødte børn i 1998 [15]. I dette studie blev 12 børn kølede, og 10 børn blev behandlet efter de vanlige principper. Man kunne påvise, at behandlingen var sikker, og et opfølgende studie fra 2001 tydede på en neuroprotektiv effekt [16]. I de efterfølgende år blev der gennemført flere store, internationale, randomiserede, kontrollerede studier, og i et Cochranereview fra 2013 konkluderede man, at TH ved moderat til svær HIE var associeret med omkring 25% reduceret risiko for død eller moderate til svære neurologisk men (relativ risiko: 0,75, 95% konfidens-interval: 0,68-0,83); number needed to treat (NNT) var 7 [17]. Det er nu også påvist, at TH på længere sigt resulterer i øget overlevelse, nedsat risiko for cerebral parese og svære handikap samt reduceret tab af IQ vurderet ved 6-7-årsalderen [18]. Data fra prækliniske undersøgelser indikerer, at TH virker ved bl.a. at hæmme oxidativt stress, ødemdannelse og sekundær celledød [9]. TH er i dag etableret standardbehandling af nyfødte med moderat til svær HIE. Behandlingen består af aktiv nedkøling i 72 timer til 33,5 C og foregår på landets fire universitetshospitaler (**Figur 1** og **Figur 2**). Kriterierne for TH og behandlingsprincipperne følger internationalt accepterede retningslinjer (**Tabel 1**) [19]. Hvis et barn opfylder kriterierne for TH, men ikke er født på et hospital, hvor man tilbyder denne behandling, påbegyndes passiv nedkøling til 33,5 C, efter at barnet er stabiliseret, hvorefter det flyttes via den neonatale transportordning til et af de fire centre. Da TH virker på patofysiologiske mekanismer i den sekundære fase, skal behandlingen initieres senest seks timer efter fødslen. Jo hurtigere TH påbegyndes, desto bedre ser den neuroprotektive effekt ud til at være [20]. Hurtig diagnostik og behandling er derfor altafgørende.

FIGUR 1 / Nyfødt i behandling med terapeutisk hypotermi.



Gengivet med tilladelse fra forældrene.

FIGUR 2 / Nyfødt med hypoksisk-iskæmisk encefalopati behandles med terapeutisk hypotermi. Barnet er pakket ind i en »køledragt«, hvor koldt vand cirkulerer for at holde kropstemperaturen på 33,5 °C i tre dage.



Gengivet med tilladelse fra forældrene.

TABEL 1 / Kølekriterier ifølge national guideline fra Dansk Pædiatrisk Selskab.

Nyfødte med gestationsalder ≥ 36 uger og < 6 t. gamle
og
≥ 1 af flg. kriterier:
Apgarscore efter 10 min: < 6
Acidose inden for de første 60 leve-min: pH $< 7,00$ eller baseoverskud < -16 mmol/l i navlearterie/arterieblod
Behov for ventilation med tube eller maske efter 10 min
og
Moderat eller svært encefalopati ^a
a) Kriterier for encefalopati: se www.paediatri.dk .

PROGNOSE

Efter 72 timers køling varmes barnet gradvist op, og den støttende behandling fortsætter, så længe der er behov (Figur 1). For målrettet opfølgning, behandling og bedst mulig vejledning af forældrene er tidlig og korrekt prognosticering afgørende. Dette er en vanskelig opgave, da der er stor individuel variation i nyfødte børns følsomhed over for det perinatale insult og formentlig også forskelligt respons på TH. Desuden spiller flere faktorer en rolle i det præ- og postnatale forløb, hvor hvert enkelt trin vil kunne bedre eller forværre konsekvensen af det perinatale insult: hurtig diagnostik og forløsning af barnet, effektiv genoplivning, initiering af TH efter stabilisering af barnet, understøttende behandling med respiratorisk støtte, forebyggelse af metaboliske forstyrrelser samt væske- og elektrolytforstyrrelser, behandling af hypotension og krampebehandling samt diagnostik og behandling af eventuelle infektioner og pneumothorax.

Klinisk undersøgelse i dagene og ugerne efter fødslen har været den bedste måde at forudsige omfanget af de neurologiske men på [21]. Imidlertid er der brug for tidlig prognosticering, og andre undersøgelser er fundet at have prognostisk værdi, bl.a. amplitudeintegreret elektroencefalografi [22], undersøgelse for biomarkører i blod, urin og cerebrospinalvæske [23] samt MR-skanning og spektroskopi (MRS) [24]. MR-skanning bruges til visuelt at gradere skaden i forskellige dele af hjernen (typisk basalganglier, cortex og hvid substans) ud fra en standardiseret beskrivelse [25]. Dette kan suppleres med MRS, hvor mængden af forskellige metabolitter (f.eks. laktat og n-acetylaspartat) måles i de samme dele af hjernen [25]. Nyere data tyder på, at specielt MRS udført 1-2 uger efter fødslen kan have prognostisk værdi [25]. På nuværende tidspunkt findes

der endnu ikke én biomarkør eller kombination af klinik og paraklinik, hvormed man tidligt efter fødslen kan forudsige eventuelle men med tilstrækkelig nøjagtighed. En kombination af ovenstående modaliteter bruges derfor p.t. Afhængigt af insultets sværhedsgrad og effekten af behandlingen kan HIE resultere i forsinket psykomotorisk udvikling, epilepsi, cerebral parese, blindhed, døvhed og død [26]. Efter udskrivelse følges børnene derfor ambulant. Børn hvor der er mistanke om motoriske senfølger henvises til fysioterapi. Der arbejdes for, at alle børn, der er blevet behandlet med TH, registreres i en landsdækkende database. Hvis forældrene giver samtykke, indsamles der også data om psykomotorisk udvikling, når barnet er 24 måneder gammelt.

PERSPEKTIVER

Desværre er TH ikke en mulighed i mange lav- og mellemindkomstlande, da behandlingen kræver overvågning, udstyr og personale med ekspertise i denne patientkategori. Da flere nyfødte stadig dør eller udvikler svære men trods TH, og tilgængeligheden på verdensplan er begrænset, er der fortsat et stort behov for supplerende, gerne lavteknologiske behandlinger, der enten alene eller i kombination med TH kan appliceres hurtigt. Flere nye behandlingsmodaliteter har vist lovende resultater i prækliniske studier og er langt i den translationelle proces.

Erythropoietin

Erythropoietin (EPO) har vist sig at være antiinflammatorisk og antiapoptotisk. EPO kan endvidere hæmme oxidativ stress og via anigogenese, neurogenese og oligodendrogenese fremme heling [27]. EPO er derfor potentielt velegnet til behandling i både den latente, den sekundære og den tertiære fase. EPO er i fase III-studier påvist at være sikker og neuroprotektiv som selvstændig behandling. Der pågår nu et stort multicenter fase III-studie i Australien, hvor EPO testes i kombination med TH.

Melatonin

Melatonin er påvist at være antiapoptotisk og hæmme oxidativ stress og er derfor potentielt egnet til supplement til TH i den latente fase [28]. I et mindre, randomiseret studie har man påvist yderligere neuroprotektion, når melatonin kombineres med TH [29].

Stamceller

Stamceller er fundet neuroprotektive i flere dyreeksperimentelle studier, og de virker bl.a. ved at hæmme inflammation samt fremme neuro- og angiogenese og er derfor egnet til behandling i den sekundære og tertiære fase [30]. Stamcelleinfusion ser ud at være en sikker behandling i enkelte mindre pilotforsøg med mennesker, og der pågår nu flere supplerende sikkerhedsundersøgelser.

KONKLUSION

HIE er en tilstand efter perinatal hypoksi og iskæmi, hvor hjerneskaden udvikler sig over tid og afhænger af flere faktorer. TH er standardbehandling af HIE med NNT på 7. Trods behandling med TH er der stadig børn, der dør eller udvikler varige men, og da TH kun er tilgængelig i højindkomstlande, er der fortsat et stort behov for yderligere behandlinger. Tidlig vurdering af hjerneskaden er essentiel for evaluering af nye behandlinger, opfølgende behandling samt information til forældre. Vurdering af hjerneskaden foregår i dag ved hjælp af en kombination af klinisk undersøgelse, billeddiagnostik og elektroencefalografi. Flere nye behandlinger testes i kliniske forsøg i håb om at finde supplerende behandlinger til TH for yderligere at bedre prognosen for nyfødte med HIE.

SUMMARY

Ted Carl Kejlberg Andelius, Kasper Jacobsen Kyng, Christian Heiring & Tine Brink Henriksen:

Asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy

Ugeskr Læger 2020;182:V12190704

Hypoxic-ischaemic encephalopathy is a common cause of death and disability in newborns. Brain damage related to a perinatal insult is the result of a dynamic process, and its progressing development over time allows for specific interventions to reduce total damage, as described in this review. Despite therapeutic hypothermia which currently is the only treatment available, a considerable number of newborns still have adverse outcomes. Prognosis is evaluated by clinical examination and paraclinical investigations. There is still a need for novel treatments and better prognostic and diagnostic tools to improve outcome.

Korrespondance: *Ted Carl Kejlberg Andelius*. E-mail: ted.andelius@clin.au.dk.

Antaget: 5. februar 2020

Publiceret på Ugeskriftet.dk: 30. marts 2020

Interessekonflikter: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. WHO. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th rev. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208> (9. dec 2019).
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. 2. ed. *Pediatrics* 2014;133:e1482-8.
3. Molloy EJ, Beier C. Neonatal encephalopathy versus hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2018;84:574.
4. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010;86:329-38.

5. Airede AI. Birth asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy: incidence and severity. *Ann Trop Paediatr* 1991;11:331-5.
6. Cesario SK. Sustainable development goals for monitoring action to improve global health. *Nurs Womens Health* 2016;20:427-31.
7. Kyu HH, Abate D, Abate KH et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1859-922.
8. Okereafor A, Allsop J, Counsell SJ et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008;121:906-14.
9. Wassink G, Gunn ER, Drury PP et al. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci* 2014;8:40.
10. LaRosa DA, Ellery SJ, Walker DW et al. Understanding the full spectrum of organ injury following intrapartum asphyxia. *Front Pediatr* 2017;5:16.
11. Davidson JO, Dean JM, Fraser M et al. Perinatal brain injury: mechanisms and therapeutic approaches. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018;23:2204-26.
12. Larrey DJ. *Memoirs of military surgery, and campaigns of the French armies. vol 2. Cushing, 1814:156-64.*
13. Thoresen M, Penrice J, Lorek A et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1995;37:667-70.
14. Gunn AJ, de Haan HH, Williams CE et al. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997;99:248-56.
15. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998;102:885-92.
16. Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR et al. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2001;107:480-4.
17. Jacobs SE, Berg M, Hunt R et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
18. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:140-9.
19. Hansen B, Ruager R, Sørensen K et al. Køling af nyfødte med hypoxisk iskæmisk encephalopati. *Dansk Pædiatrisk Selskab* 2010. http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/retningslinjer_2016/Koeling_af_nyfoedte.pdf (9. dec 2019).
20. Thoresen M, Tooley J, Liu X et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology* 2013;104:228-33.
21. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997;86:757-61.
22. Han Y, Fu N, Chen W et al. Prognostic value of electroencephalography in hypothermia-treated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatr Neurol* 2019;93:3-10.
23. Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B et al. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2009;40:215-26.
24. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;125:e382-95.
25. Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V et al. Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2019;18:35-45.
26. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010;340:409.
27. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and neonatal neuroprotection. *Clin Perinatol* 2015;42:469-81.
28. Jou MJ, Peng TI, Yu PZ et al. Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis. *J Pineal Res* 2007;43:389-403.
29. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol* 2015;35:186-91.
30. Archambault J, Moreira A, McDaniel D et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *PLoS One* 2017;12:e0189895.